

010959488

WPI Acc No: 1996-456437/ 199646

New beta azidoethane sulphonyl azide used for prodn. of taurolidine -  
used in surgical stomach rinse solns. to prevent septic shock, prepd.  
from azide and e.g. beta-halogenated ethane sulphonyl halide

Patent Assignee: HELD W (HELD-I); HERDEIS C (HERD-I); WEIS C E (WEIS-I);  
HELD W A (HELD-I)

Inventor: HELD W; HERDEIS C; WEIS C E; HELD W A

Number of Countries: 020 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	------

DE 19515976	C1	19961010	DE 1015976	A	19950502	199646 B
-------------	----	----------	------------	---	----------	----------

WO 9634854	A1	19961107	WO 96EP1798	A	19960430	199650
------------	----	----------	-------------	---	----------	--------

Priority Applications (No Type Date): DE 1015976 A 19950502

Cited Patents: 4.Jnl.Ref; CH 482713; DE 3620667; US 2184279

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

DE 19515976	C1	5		C07C-381/00	
-------------	----	---	--	-------------	--

WO 9634854	A1	G	20	C07C-311/49	
------------	----	---	----	-------------	--

Designated States (National): CA JP US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC  
NL PT SE

Abstract (Basic): DE 19515976 C

beta-Azidoethane sulphonyl azide (I) is new. Also claimed are (1)  
the prepn. of (I) by reacting cpds. of formula  $R_1CH_2CH_2SO_2R_2$  (II) with  
the corresp. azide, and opt. sepg. (I) from the reaction mixt.  $R_1$  =  
halogen;  $R_2$  = halogen or azide; or  $R_1+R_2$  = O-SO<sub>2</sub>-O, forming a ring; (2)  
the use of (I) or a product soln. contg. (I) obtained as above, for the  
prepn. of taurolidine.

Pref. prodn. of taurolidine is by catalytic hydrogenation of  
 $R_1CH_2CH_2SO_2R_2$  (I) to form taurinamide and then reacting with  
formaldehyde. The catalyst is Pd/C and the reaction is in a 1-4C  
alkanol solvent, pref. methanol.  $R_1$  = halogen;  $R_2$  = halogen or azide;  
or  $R_1+R_2$  = gp. of formula OSO<sub>2</sub>O, forming a ring.

USE - Taurolidine is an antibacterial which is used in surgical  
antiseptic solns. for rinsing out the stomach, to prevent septic shock.

ADVANTAGE - Taurolidine is prepd. in quantitative yield without  
using halogenated solvents. The catalyst can be regenerated and the  
solvent fully recovered. Fewer by-products (only NaCl) are obtd.  
compared with the more expensive vinyl sulphonamide route and there are  
fewer reaction steps than the taurine or taurinamide route.

Dwg.0/0

0003255097

Patent Applicant/Assignee:

Herdeis Claus, Prof. Dr., 80809 Munchen, DE

Held Walter Anton, Dipl.-Chem., 97080 Wurzburg, DE

Weis Christian Edwin, Dipl.-Chem., 97297 Waldbuttlbrunn, DE

Inventor(s):

Herdeis Claus, Prof. Dr., 80809 Munchen, DE  
Held Walter Anton, Dipl.-Chem., 97080 Wurzburg, DE  
Weis Christian Edwin, Dipl.-Chem., 97297 Waldbuttlbrunn, DE

Patent and Priority Information (Country, Number, Date):

Patent: DE 19515976 C1 19961010

Application: DE 19515976 19950502

Priority Application: DE 19515976 19950502 (DE 19515976)

Main International Patent Class: C07C-381/00

International Patent Class: C07D-285/18; C07D-327/00

Main European Patent Class: C07C-303/36

European Patent Class: C07C-311/32; C07C-311/49; C07D-285/18

Publication Language: German

Fulltext Word Count (English): 1947

Abstract (English machine translation)

English Abstract not available - this Abstract is currently being replaced with improved machine translation version

Description (English machine translation)

description the available invention concerns ss Azidoethansulfonylazid (2-Azidoethansulfonsaeureazid), a procedure for its production and its use in accordance with the available requirements. ss-Azidoethansulfonylazid serves as intermediate product for the production of Taurinamid and/or from it in actually well-known way the producible Taurolidins. By the supply of ss Azidoethansulfonylazid and its smooth transformation by catalytic hydrogenation in Taurinamid are possible it to create a manufacturing process substantially improved in relation to the state of the art for the production from Taurinamid and/or Taurolidin to.

Taurolidin is a connection of the formula  $\text{NH}_2\text{N}/\text{Taurolidin}$  is an antibacterially effective substance, which is used in particular in form of an antiseptic rinsing solution in the surgery for washing the abdominal cavity and opposite other antiseptic effective substances the advantage exhibits the fact that it makes Toxine also set free innocuous and so that to the prevention September tables of a shock can contribute. Taurolidin is offered in the form of solutions for the hospital need in the trade (Taurolin-solution of the company religiously sons AG, Wolhusen, Switzerland).

During the well-known production of Taurolidin as substantial intermediate stage the connection Taurinamid and/or their acid addition salt will go through. The latter is converted in the last step with the production of Taurolidin under basic conditions with 1,5 equivalents formaldehyde this production is described in Swiss patent specification 482,713, in particular in example 4. Further descriptions are e.g. in Hagers manual of pharmaceutical practice, 5. Edition, Bd. 9, S. 779780 and in the Monographie of Brueckner, W.L.; Pfirrmann, R.W, Taurolin (1985), publishing house Urban and Schwarzenberg, Munich, Vienna, Baltimore. With the past procedures for the production of the necessary Taurinamids and/or its acid addition salts proceeded from ss Aminoethansulfonsaeure (Taurin). The well-known procedures (see

DE-A-36 20 667 Al or US 2,184,279) for the production of Taurinamid, on the basis of Taurin, are multi-level procedures with a relatively high chemical need and a simultaneous production of substantial quantities of unwanted by-products, which entails to become to have. With such procedures the amino group of the Taurins must be first protected (for example by conversion with phthalsaeureanhydrid or tri fluorine acetic acid chloride), so that the group of sulfone acids can be transferred afterwards with chlorination means (e.g. Thionylchlorid, Phosphorylchlorid) into a group of sulphonyl chloride. Of the sulphonyl chloride received after the chlorination by conversion with ammonia the appropriate sulfone amide is then made, and the group of protection for ss-amino group must again abgespalten to become. The Taurinamid is finally isolated in form of its hydrochloride.

In addition it is well-known to manufacture Taurinamid on the basis of the insatiated sulfone amide of the formula  $\text{CH}_2 = \text{CHSC} > 2\text{NH}_2$  or the appropriate insatiated sulphonyl halide  $\text{CH}_2 = \text{CHSO}_2\text{Hal}$  (shark = halo-5 towards atom, in particular Cl).

The well-known procedures for the production of Taurinamid and/or the Taurolidin, accessible outgoing from Taurin, from it exhibit a set of substantial disadvantages.

Procedures, which proceed from Vinylsulfonamiden, are with the disadvantage afflicted that unwanted by-products form and represent the Vinylsulfonsaeurederivate relatively unstable connections, what the procedure guidance difficult more difficult in addition places Vinylsul-fonsaeurederivate relatively expensive original substances, their costs auswirkea the initially described procedures outgoing from Taurin are on the final product regarding the necessary reagents and procedure by-products under face-quantity of the unwanted by-products about the quantity of the manufactured Taurinamids (approx.. 500 kg/year). At the starting point of the available invention the task stood to make a connection available by whose employment a new procedure for ago-position is created by Taurinamid, which is superior to the well-known procedures concerning yield and environmental compatibility and in the long run altogether cleaner and simpler production of Taurolidin makes possible this task became thereby solved that one over the new key connection ss-the Azidoethansulfonylazid as intermediate stage running Taurinamidsynthese and/or Taurolidinsynthese was created.

The connection ss-Azidoethansulfonylazid (2-Azido-to be handled safe. Above 200degrees C decomposes it like an explosion and can be brought also by impact and impact to the detonation. Since it supplies only gaseous decomposition products, it is in principle, if necessary in mixture with anderenso one reactive or inert components, also than explosive, in ignition mixtures or than source of propulsion gas usable.

ss-Azidoethansulfonylazid is manufactured according to invention in a procedure, which proceeds from-connections of the formula (I)  $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_2$  (I) in that g 1 and R<sub>2</sub>, which directly or differently its koen-60 nen, for a halogen atom stand, whereby R<sub>2</sub>

can stand in addition also for an azide remainder  $N_3$ , or  $g_1$  and  $R_2$  together under syndication for a remainder of  $SO_2O$  stand. 65 due to their good availability of their small price and its favourable behavior with the nukle-substitution of the halogen atoms by an azide remainder is particularly preferred ophilen-connection  $ss$  Chlorethansulfonylchlorid ( $g_1$  and  $R_2$  in For-relatives a solution behavior, related Pola-mel (I) stand for chlorine atoms). ritaet and reactivity are therefore for the erfindungsgemae the parent compound, with which  $g_1$  and  $R_2$  zusam-sse production of  $ss$ -Azidoethansulfonylazid before-men under syndication for a remainder  $OSO_2O$  zugt stand, in addition is as Ethionsaeureanhydrid or Carbylsulfat 5 the use of acetone participates the Vorbekannte connection of the formula that it is easily volatile and can under vacuum low temperatures be taken off.

It was shown that  $ss$ -Azidoethansulfonylazid 2-v are reduced smoothly to the desired Taurinamid/ 10 can. Preferably one leads the reduction through  $ka - S CO_2$  talytische hydrogenation in presence of a Metallkata- /lysators (preferably palladium or platinum on a  $H_2C CH_2$  suitable carrier such as activated charcoal) in a suitable inert solvent through. The solvent in this connection is in the industriellen yardstick by 15 view to its suitability as hydrogenation solution with-conversion of ethyls with  $SO_2$ s producible and is-tel as well as in addition regarding its easy and described e.g. in hatchet stone manual of the organic clean separation of the final product selected as chemistry, 4. Aufl, 1934, volume 19, P. 433. The use sonders was suitable the low Alkanole from Carbylsulfat to the production of Vinylsulfonsaeure  $C_nH_{2n+1}OH$  with  $n = 14$  proven, in particular Mederivaten is also article of the German patent 20 thanol.

the procedure according to invention is strongly preferential opposite the fundamental could as inert solvents dipole procedure of the state of the art the substantial acre aprotische solvents, substituted and unsubsti-advantage that as only by-product common salt results, tuierte amides, cyclische and acyclische ether, ester there the nitrogen formed with the hydrogenation ent-or Ketone or also nitrated or halogenierte Koh-yields the catalyst is regeneratable. Lenwasserstoffe will be used. Into most furthermore no further halogenierten reagents and solvents mentioned comes it however beside egg-solvent needs, and the conversions run ner education of the desired Diazids also for education almost quantitatively. The necessary solvents koen-from insatiated by-products. These place the nen to be completely recovered. Thus it-hauptprodukte of the conversion of  $ss$  Chlorethansulfo-the procedure according to invention points itself as wesent-nylchlorid with nukleophilen reagents with basic \* degrees borrowed a economical, effective, environmentalcompatible character (see applied chemistry, 77Jahrgang, and more resource-carefully.

1965, P. 297 and quoted literature places). If one works in the following becomes the available invention on the basis in

acetone, a quantitative conversion is received from of examples described ss-Chlorethansulfonylchlorid in ss Azidoethansulfonylazid without education from by-products. Arbei - example 1 one tet in simmering acetone, is quantitatively final the reaction after 3 h. The solvent acetone production of ssAzidoethansulfonylazid and used solvents, i.e. solvent mit 6,24 g ss Chlorethansulfonylchlorid (commercial product, 97%ig), 4.98 g sodium azide and 100 ml acetone were heated up under strong agitating 3 h at the return flow for simmering. After cooling of the reaction mixture formed sodium chloride filters off was taken off the solvent with 40degrees C with negative pressure and can be used for a renewed conversion.

The yield of the procedure amounted to 6.97 g, which confirms ss-Chlorethansulfonylchlorid, corresponds the structure and purity of the received product became by IR -, <sup>1</sup>H-NMR-and <sup>13</sup>C-NMR-to a theoretical yield of 93%, related to assigned spectroscopy: <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): 8 (ppm) = 45.71 (N<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 54.53 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): 5 (ppm) = 3.53 (t 3J = cycles per second, 2 H), 3.84 (t, 3 J = 6 cycles per second, 2 H) IR (KBr, film): ν (cm<sup>-1</sup>) = 3100-29 (CH), 2140 (N<sub>3</sub>), 1370 (SO<sub>2</sub>), 1160 example use of ss-Azidoethansulfonylazid for the production of Taurinamid by hydrogenation and/or Taurolidin by conversion with formaldehyde the product Taurolidin will receive 154 158degreesC in form of white crystals from the melting point.

#### Claims (English machine translation)

1. ss-Azidoethansulfonylazid.

2. Procedure for the production of the connection

according to requirement 1, by it characterized that one stands for connections of the formula I RCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (I) in that g 1 and R<sub>2</sub>, which can be same or different for a halogen atom, R<sub>2</sub> in addition also for an azide remainder to stand can, or g 1 and R<sub>2</sub> together under syndication for a remainder of OSO<sub>2</sub>O, with an appropriate azide in actually well-known way convert and the received ss Azidoethansulfonylazid if necessary from the reaction mixture separate

3. Procedure marked according to requirement 2, by

it that one is transferred of the formula (I) as connection ss Chlorethansulfonylchlorid the product can in usual way into the hydraulic-5degrees chloride, and its structure and purity spectroscopically in the comparison with the well-known product by the IR-spectroscopy, <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy as well as by CHN-analysis (analysis of the hydrochloride) 55 confirms Taurinamid as a cousin: <sup>13</sup>C-NMR (De-DMSO, 50 MHz): 8 (ppm) = 57.64 (NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) b) in accordance with the manufacture making of the Swiss of patents 482,713 3.2 g of the Taurinamidhydrochlorids in 20ml water, received in accordance with A), is solved and to 2 g NaHCO<sub>3</sub> are added. 2 g of a 38%igen solution of formaldehyde in water are drop by drop admitted, and the reaction mixture is let stand. The formed down-CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C1 or

Ethionsaeureanhydrid (Carbysulfat) O<sub>2</sub>SO/

O SO<sub>2</sub>

/H<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub> begins.

4. Procedure according to requirement 2 or 3, by it characterized that one as azide uses an inorganic azide salt

5. Procedure according to requirement 4, by the fact characterized that one uses an alkali metal azide, in particular sodium azide, as azide

6. Procedure after one of the requirements 2 to 5, by it characterized that one the connection of the formula (I), in which R<sub>2</sub> does not stand for a group of azides with at least 2 equivalents of the azide in an inert organic solvent, a i.e. aliphatic and cyclo-aliphatic ether, ester or Keton with in each case up to 9 carbon atoms, preferably up to 6 carbon atoms, in particular acetone converts,

7. Use of ss-Azidoethansulfonylazid in accordance with requirement 1 or this connection containing product solution of a procedure after one of the requirements 2 to 6 for the production of Taurolidin.

8. Use of ss-Azidoethansulfonylazid or this connection containing product solution according to requirement 7 for transfer by catalytic hydrogenation in Taurinamid and following actually well-known conversion with formaldehyde to Taurolidin.

9. Use according to requirement 8 by catalytic hydrogenation in presence of a Pd/C-catalyst in a CtCU-Alkanol, in particular methanol, as solvents.



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 195 15 976 C 1

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 C 381/00**  
C 07 D 285/18  
C 07 D 327/00

②① Aktenzeichen: 195 15 976.4-43  
②② Anmeldetag: 2. 5. 95  
④③ Offenlegungstag: —  
④⑤ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 10. 10. 96

DE 195 15 976 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:

Herdeis, Claus, Prof. Dr., 80809 München, DE; Held,  
Walter Anton, Dipl.-Chem., 97080 Würzburg, DE;  
Weis, Christian Edwin, Dipl.-Chem., 97297  
Waldbüttelbrunn, DE

⑦④ Vertreter:

S. Andrae und Kollegen, 81541 München

⑦② Erfinder:

gleich Patentinhaber

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:

NICHTS ERMITTELT

⑤④  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung in Verfahren zur Herstellung von Taurinamid und Taurolidin

⑤⑦  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid der Formel  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}_3$ , seine Herstellung und seine Verwendung in Verfahren zur Herstellung von Taurinamid bzw. dem daraus auf an sich bekannte Weise erhältlichen Taurolidin.

DE 195 15 976 C 1

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid (2-Azidoethansulfonsäureazid), ein Verfahren zu dessen Herstellung und seine Verwendung gemäß den vorliegenden Ansprüchen.  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid dient als Zwischenprodukt zur Herstellung von Taurinamid bzw. des daraus auf an sich bekannte Weise herstellbaren Taurolidins. Durch die Bereitstellung von  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid und dessen glatte Umwandlung durch katalytische Hydrierung in Taurinamid ist es möglich, ein gegenüber dem Stand der Technik erheblich verbessertes Herstellungsverfahren zur Herstellung von Taurinamid bzw. Taurolidin zu schaffen.

Taurolidin ist eine Verbindung der Formel



Taurolidin ist eine antibakteriell wirksame Substanz, die insbesondere in Form einer antiseptischen Spüllösung in der Chirurgie zum Auswaschen des Bauchraumes verwendet wird und gegenüber anderen antiseptisch wirksamen Substanzen den Vorteil aufweist, daß sie auch freigesetzte Toxine unschädlich macht und damit zur Verhinderung eines septischen Schocks beitragen kann. Taurolidin wird in Form von Lösungen für den Krankenhausbedarf im Handel angeboten (Taurolin®-Lösung der Firma Geistlich Söhne AG, Wolhusen, Schweiz).

Bei der bekannten Herstellung von Taurolidin wird als wesentliche Zwischenstufe die Verbindung Taurinamid bzw. deren Säureadditionssalz durchlaufen. Letzteres wird im letzten Schritt bei der Herstellung von Taurolidin unter basischen Bedingungen mit 1,5 Äquivalenten Formaldehyd umgesetzt. Diese Herstellung ist beschrieben in der Schweizer Patentschrift 482 713, insbesondere in Beispiel 4. Weitere Beschreibungen finden sich z. B. in Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, 5. Auflage, Bd. 9, S. 779—780 und in der Monographie von Brückner, W.L.; Pfirrmann, R.W., Taurolin (1985), Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore. Bei den bisherigen Verfahren zur Herstellung des benötigten Taurinamids bzw. dessen Säureadditionssalzen wird ausgegangen von  $\beta$ -Aminoethansulfonsäure (Taurin). Die bekannten Verfahren (vgl. DE-A-36 20 667 A1 oder US 2 184 279) zur Herstellung von Taurinamid, ausgehend von Taurin, sind mehrstufige Verfahren mit einem relativ hohen Chemikalienbedarf und einer gleichzeitigen Erzeugung von erheblichen Mengen an unerwünschten Nebenprodukten, die entsorgt werden müssen. Bei derartigen Verfahren muß die Aminogruppe des Taurins zuerst geschützt werden (beispielsweise durch Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid oder Trifluoressigsäurechlorid), damit die Sulfonsäuregruppe anschließend mit Chlorierungsmitteln (z. B. Thionylchlorid, Phosphorylchlorid) in eine Sulfonylchlorid-gruppe übergeführt werden kann. Aus dem nach der Chlorierung erhaltenen Sulfonylchlorid wird durch Umsetzung mit Ammoniak dann das entsprechende Sulfonamid hergestellt, und die Schutzgruppe für die  $\beta$ -Aminogruppe muß wieder abgespalten werden. Das Taurinamid wird schließlich in Form seines Hydrochlorids isoliert.

Es ist außerdem bekannt, Taurinamid ausgehend von dem ungesättigten Sulfonamid der Formel  $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{NH}_2$  oder dem entsprechenden ungesättigten Sulfonylhalogenid  $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{Hal}$  (Hal = Halogenatom, insbesondere Cl) herzustellen.

Die bekannten, von Taurin ausgehenden Verfahren zur Herstellung von Taurinamid bzw. dem daraus zugänglichen Taurolidin weisen eine Reihe von erheblichen Nachteilen auf.

Verfahren, die von Vinylsulfonamiden ausgehen, sind mit dem Nachteil behaftet, daß sich unerwünschte Nebenprodukte bilden und die Vinylsulfonsäurederivate relativ instabile Verbindungen darstellen, was die Verfahrensführung erschwert. Außerdem stellen Vinylsulfonsäurederivate relativ teure Ausgangssubstanzen dar, deren Kosten sich auf das Endprodukt auswirken.

Die eingangs beschriebenen, von Taurin ausgehenden Verfahren sind im Hinblick auf die benötigten Reagenzien und Verfahrensnebenprodukte unter Gesichtspunkten der Umweltverträglichkeit nachteilig und als Mehrstufenverfahren aufwendig und auch im Hinblick auf die Gesamtausbeute nicht befriedigend. So entspricht bei dem derzeit in der Praxis angewandten fünfstufigen Verfahren zur Herstellung von Taurinamid die Menge der unerwünschten Nebenprodukte etwa der Menge des hergestellten Taurinamids (ca. 500 kg/Jahr).

Am Ausgangspunkt der vorliegenden Erfindung stand daher die Aufgabe, eine Verbindung bereitzustellen, durch deren Einsatz ein neues Verfahren zur Herstellung von Taurinamid geschaffen wird, das den bekannten Verfahren bezüglich Ausbeute und Umweltverträglichkeit überlegen ist und letztlich insgesamt eine sauberere und einfachere Herstellung von Taurolidin ermöglicht.

Diese Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß eine über die neue Schlüsselverbindung  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid als Zwischenstufe verlaufende Taurinamidsynthese bzw. Taurolidinsynthese geschaffen wurde.

Die Verbindung  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid (2-Azidoethansulfonsäureazid) stellt, wenn sie nach dem nachfolgend beschriebenen Verfahren hergestellt wird, eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit dar, die bei Raumtemperatur langsam kristallisiert. Die Verbindung kann bei Raumtemperatur und niedrigen Temperaturen sicher gehandhabt werden. Oberhalb von 200°C zerfällt sie sich explosionsartig und kann auch durch Schlag und Stoß zur Detonation gebracht werden. Da sie nur gasförmige Zersetzungsprodukte liefert, ist sie grundsätzlich, gegebenenfalls in Mischung mit anderen reaktiven oder inerten Bestandteilen, auch als Explosivstoff, in Zündmischungen oder als Treibgasquelle verwendbar.

$\beta$ -Azidoethansulfonylazid wird erfindungsgemäß nach einem Verfahren hergestellt, das ausgeht von Verbindungen der Formel (I)



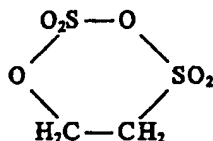
in der  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$ , die gleich oder verschieden sein können, für ein Halogenatom stehen, wobei  $\text{R}^2$  außerdem auch für einen Azidrest  $-\text{N}_3$  stehen kann, oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen unter Ringbildung für einen Rest  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}-$  stehen.

Aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit, ihres geringen Preises und ihres vorteilhaften Verhaltens bei der nukleophilen Substitution der Halogenatome durch einen Azidrest ist eine besonders bevorzugte Ausgangsver-



bindung  $\beta$ -Chlorethansulfonylchlorid ( $R^1$  und  $R^2$  in Formel (I) stehen für Chloratome).

Die Ausgangsverbindung, bei der  $R^1$  und  $R^2$  zusammen unter Ringbildung für einen Rest  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}-$  stehen, ist die als Ethionsäureanhydrid oder Carbylsulfat bekannte Verbindung der Formel



Diese Verbindung ist im industriellen Maßstab durch Umsetzung von Ethylen mit  $\text{SO}_3$  herstellbar und ist beschrieben z. B. in Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl., 1934, Band 19, S. 433. Die Verwendung von Carbylsulfat zur Herstellung von Vinylsulfonsäurederivaten ist auch Gegenstand des deutschen Patents 832 149.

Zu den weiteren Ausgangsverbindungen kann ferner die Verbindung  $\beta$ -Chlorethansulfonylazid gezählt werden, die auch als Zwischenprodukt bei einer stufenweisen Einführung der Azidgruppen in die Ausgangsverbindung  $\beta$ -Chlorethansulfonylchlorid betrachtet werden kann. Die genannte Verbindung ist erwähnt in der DE-OS-14 72 751, ohne daß dort allerdings ein genaues Verfahren zur ihrer Herstellung beschrieben wird.

Es liegt im Rahmen der vorliegenden Erfindung, als Ausgangssubstanzen auch verwandte Verbindungen einzusetzen, wie sie unter die Definition der Formel (I) fallen, soweit sie gegenüber Aziden die gewünschte saubere Substitutionsreaktion zeigen.

Zur Herstellung von  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid werden die Ausgangsverbindungen mit einer mindestens zum Austausch des Restes  $R^1$  gegen eine Azidgruppe befähigten Azidverbindung umgesetzt, wobei anorganische Azidsalze bevorzugt sind, und darunter wiederum die aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit und Handhabungssicherheit zu bevorzugenden Alkalimetallazide, insbesondere Natriumazid.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (I), insbesondere von  $\beta$ -Chlorethansulfonylchlorid, mit einem Azid, insbesondere Natriumazid, wird vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchgeführt, in dem die nukleophile Substitution der Reste  $R^1$  und  $R^2$  durch das Azidanion gegenüber einer Eliminierungsreaktion unter Bildung eines Vinylsulfonsäurederivats stark bevorzugt ist.

Grundsätzlich können als inerte Lösungsmittel dipolar aprotische Lösungsmittel, substituierte und unsubstituierte Amide, cyclische und acyclische Ether, Ester oder Ketone oder auch nitrierte oder halogenierte Kohlenwasserstoffe verwendet werden. In den meisten der genannten Lösungsmitteln kommt es jedoch neben einer Bildung des gewünschten Diazids auch zur Bildung von ungesättigten Nebenprodukten. Diese stellen die Hauptprodukte der Umsetzung von  $\beta$ -Chlorethansulfonylchlorid mit nukleophilen Reagenzien mit basischem Charakter dar (vgl. Angewandte Chemie, 77. Jahrgang, 1965, S. 297 und zitierte Literaturstellen). Arbeitet man in Aceton, wird eine quantitative Umsetzung von  $\beta$ -Chlorethansulfonylchlorid in  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid ohne Bildung von Nebenprodukten erhalten. Arbeitet man in siedendem Aceton, ist die Reaktion nach 3 h quantitativ abgeschlossen. Das Lösungsmittel Aceton und verwandte Lösungsmittel, d. h. Lösungsmittel mit

einem verwandten Lösungsverhalten, verwandter Polarität und Reaktivität, sind daher für die erfindungsgemäße Herstellung von  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid bevorzugt.

Die Verwendung von Aceton hat außerdem den Vorteil, daß es leicht flüchtig ist und unter Vakuum bei niedrigen Temperaturen abgezogen werden kann.

Es hat sich gezeigt, daß  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid glatt zu dem gewünschten Taurinamid reduziert werden kann. Vorzugsweise führt man die Reduktion durch katalytische Hydrierung in Anwesenheit eines Metallkatalysators (vorzugsweise Palladium oder Platin auf einem geeigneten Träger wie Aktivkohle) in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durch. Das Lösungsmittel wird im Hinblick auf seine Eignung als Hydrierungslösungsmittel sowie außerdem im Hinblick auf seine leichte und saubere Abtrennung vom Endprodukt gewählt. Als besonders geeignet haben sich die niedrigen Alkanole  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{OH}$  mit  $n = 1-4$  erwiesen, insbesondere Methanol.

Im Hinblick auf die Explosionsneigung des  $\beta$ -Azidoethansulfonylazids kann es ferner unter technischen Herstellungsbedingungen wünschenswert sein, eine Reinisolierung des  $\beta$ -Azidoethansulfonylazids zu vermeiden. Wenn das  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid in einem auch für die nachfolgende Hydrierung geeigneten Lösungsmittel hergestellt wurde, kann die Hydrierung, vorzugsweise nach Abtrennung des Nebenprodukts Natriumchlorid, nach Zusatz des erforderlichen Katalysators direkt in der Reaktionslösung der Herstellung des  $\beta$ -Azidoethansulfonylazids durchgeführt werden.

Ist das Lösungsmittel, wie beispielsweise Aceton, für die nachfolgende Hydrierung nicht oder wenig geeignet, ist es auch möglich, den Austausch des Lösungsmittels so durchzuführen, daß das Lösungsmittel für die Hydrierung der  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid-Reaktionsproduktlösung zugesetzt wird und der Lösungsmittelaustausch durch Abdestillation des ursprünglichen Lösungsmittels aus dem gebildeten Lösungsmittelgemisch, gegebenenfalls unter Ausnützung azeotroper Effekte, vorgenommen wird. Im Hinblick auf eine Wiederverwendung der Reaktionslösungsmittel sind dabei allerdings Lösungsmittel, die destillativ sauber getrennt werden können, zu bevorzugen. Wird die Hydrierung in einem höhersiedenden unpolaren Lösungsmittel durchgeführt, z. B. einem Kohlenwasserstoff, kann das Produkt Taurinamid auch durch Ausfällung als Säureadditionssalz, z. B. als Hydrochlorid, isoliert werden, z. B. nach Einleitung von gasförmigem Chlorwasserstoff.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat gegenüber den Verfahren des Standes der Technik den erheblichen Vorteil, daß als einziges Nebenprodukt Kochsalz anfällt, da der bei der Hydrierung gebildete Stickstoff entweicht. Der Katalysator ist regenerierbar. Es werden ferner keine weiteren halogenierten Reagenzien und Lösungsmittel benötigt, und die Umsetzungen verlaufen nahezu quantitativ. Die benötigten Lösungsmittel können vollständig wiedergewonnen werden. Damit erweist sich das erfindungsgemäße Verfahren als wesentlich kostengünstiger, effektiver, umweltverträglicher und ressourcenschonender.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand von Beispielen erläutert.

#### Beispiel 1

#### Herstellung von $\beta$ -Azidoethansulfonylazid

6,24 g  $\beta$ -Chlorethansulfonylchlorid (Handelsprodukt, 97%ig), 4,98 g Natriumazid und 100 ml Aceton wurden unter kräftigem Rühren 3 h am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde das gebildete Natriumchlorid abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde bei 40°C bei Unterdruck abgezogen und kann für eine erneute Umsetzung eingesetzt werden.

Nach einer einstündigen Trocknung bei 40°C unter 13 mbar wird das Reaktionsprodukt als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit erhalten, die bei Raumtemperatur langsam kristallisiert. Oberhalb von 200°C zersetzt sie sich explosionsartig und kann, insbesondere in kristallisierter Form, durch Schlag oder Stoß zur Detonation gebracht werden.

Die Ausbeute des Verfahrens betrug 6,97 g, was einer theoretischen Ausbeute von 93%, bezogen auf eingesetztes  $\beta$ -Chlorethansulfonylchlorid, entspricht.

Die Struktur und Reinheit des erhaltenen Produkts wurde durch IR-,  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie bestätigt:

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  (ppm) = 45,71 ( $\text{N}_3-\text{CH}_2$ ), 54,53 ( $\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{N}_3$ ).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  (ppm) = 3,53 (t,  $^3\text{J}$  = 6 Hz, 2 H), 3,84 (t,  $^3\text{J}$  = 6 Hz, 2 H)

IR (KBr, Film):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3100-29 (CH), 2140 ( $\text{N}_3$ ), 1370 ( $\text{SO}_2$ ), 1160

#### Beispiel 2

Verwendung von  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid zur Herstellung von Taurinamid durch Hydrierung bzw. Taurolidin durch Umsetzung mit Formaldehyd

a) 6,97 g  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid aus Beispiel 1 wurden in 80 ml Methanol aufgelöst und in Gegenwart eines handelsüblichen Hydrierungskatalysators (0,1 g, 10% Palladium auf Kohle) bei 50 bar Wasserstoffdruck und Umgebungstemperatur hydriert. Nach Abschluß der Hydrierung wurde der Katalysator zur Wiederverwendung abfiltriert. Das Methanol wurde abdestilliert und kann ebenfalls wiederverwendet werden.

Das als Rückstand erhaltene Produkt wird 1 h bei 40°C bei einem Druck von etwa  $5 \cdot 10^{-2}$  mbar getrocknet und als farbloses, zähflüssiges Öl erhalten, das bei Raumtemperatur langsam kristallisiert. Die Ausbeute nach der Hydrierung betrug 4,20 g (95%).

Das Produkt kann auf übliche Weise in das Hydrochlorid übergeführt werden, und seine Struktur und Reinheit wurden spektroskopisch im Vergleich mit dem bekannten Produkt durch die IR-Spektroskopie,  $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie,  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektroskopie sowie durch CHN-Analyse (Analyse des Hydrochlorids) bestätigt.

Taurinamid als Base:

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{D}_6$ -DMSO, 50 MHz):  $\delta$  (ppm) = 57,64 ( $\text{NH}_2-\text{CH}_2$ ), 37,0 ( $\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )

b) Gemäß der Herstellungsvorschrift aus dem Schweizer Patente 482 713 werden 3,2 g des gemäß a) erhaltenen Taurinamidhydrochlorids in 20 ml Wasser gelöst und 2 g  $\text{NaHCO}_3$  zugesetzt. 2 g einer 38%igen Lösung von Formaldehyd in Wasser werden tropfenweise zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird stehen gelassen. Der gebildete Nieder-

schlag wird unter Absaugen abfiltriert. Weiteres Produkt kristallisiert langsam beim Einengen des Filtrats aus.

Das Produkt Taurolidin wird in Form weißer Kristalle vom Schmelzpunkt 154–158°C erhalten.

#### Patentansprüche

1.  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I



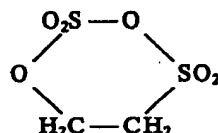
in der  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$ , die gleich oder verschieden sein können, für ein Halogenatom stehen,  $\text{R}^2$  außerdem auch für einen Azidrest stehen kann, oder

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen unter Ringbildung für einen Rest  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}-$  stehen, mit einem entsprechenden Azid in an sich bekannter Weise umgesetzt und das erhaltene  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid gegebenenfalls aus der Reaktionsmischung abtrennt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Verbindung der Formel (I)  $\beta$ -Chlorethansulfonylchlorid



oder Ethionsäureanhydrid (Carbysulfat)



einsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Azid ein anorganisches Azidsalz einsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Azid ein Alkalimetallazid, insbesondere Natriumazid, einsetzt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel (I), in der  $\text{R}^2$  nicht für eine Azidgruppe steht, mit mindestens 2 Äquivalenten des Azids in einem inerten organischen Lösungsmittel, nämlich aliphatischen und cycloaliphatischen Ether, Ester oder Keton mit jeweils bis zu 9 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Aceton, umsetzt.

7. Verwendung von  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid gemäß Anspruch 1 oder einer diese Verbindung enthaltenden Produktlösung eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 2 bis 6 zur Herstellung von Taurolidin.

8. Verwendung von  $\beta$ -Azidoethansulfonylazid oder der diese Verbindung enthaltenden Produktlösung nach Anspruch 7 zur Überführung durch katalytische Hydrierung in Taurinamid und anschließende an sich bekannte Umsetzung mit Formaldehyd zu Taurolidin.

9. Verwendung nach Anspruch 8 durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Pd/C-Katalysators in einem C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkanol, insbesondere Methanol, als Lösungsmittel.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -